

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Docefrez 20 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska för engångsbruk av pulver innehåller 20 mg docetaxel (vattenfri). Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

Hjälpämnen: lösningsmedlet innehåller 35,4 vikt-% etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt lyofiliserat pulver.

Spädningsvätskan är en viskös, klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

Docetaxel i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Docetaxel monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel.

Docetaxel i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

Docetaxel i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

Docetaxel är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

Docetaxel i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

Docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud och halscancer

Docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Rekommenderad dos

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud-halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4). G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter. För prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m^2 administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m^2 och cyklofosfamid 500 mg/m^2 var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m^2 . I första linjens behandling ges 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m^2).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m^2 var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m^2 var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m^2 två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (tekniskt icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m² till 75 mg/m² och/eller från 75 till 60 mg/m². Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m² skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller

neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m² för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m².

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocytnadir < 25 x 10⁹/l eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m². För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsätt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m².
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m². Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå > 1.500 celler/mm³ och trombocyter återhämtat sig till en nivå > 100.000 celler/mm³. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för gastrointestinal toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20 %.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20 %. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukosit grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20 %.
Stomatit/mukosit grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20 %.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska studierna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfater (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfater högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska studien patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfater > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Barn

Säkerheten och effekten av docetaxel vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda docetaxel till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Docetaxel skall inte användas hos patienter med grav leverinsufficiens då ingen dokumentation finns tillgänglig. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid(TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel.

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m^2 som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfater på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom "toxic deaths" inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m^2 och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfater högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska studien där man kombineradecisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$ i kombination med alkaliska fosfater $> 2,5 \times \text{ULN}$, och bilirubin $> 1 \times \text{ULN}$; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger.

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Övrigt

Preventivmedel skall användas av både män och kvinnor under behandling med docetaxel och för män minst 6 månader efter behandlingens upphörande (se avsnitt 4.6).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod.

Leukemi

Hos de patienter som behandlas med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) krävs hematologisk uppföljning pga. risk för förskjuten myelodysplasi eller myeloid leukemi.

Patienter med 4+ noder

Förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder var inte fullt definierad vid interimanalysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid.

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre patienterna jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropeni, infektioner förekom med en frekvens $> 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Äldre patienter som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Etanol

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, erytromycin och troleandomycin. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel bör administreras med försiktighet hos patienter som samtidigt erhåller potenta CYP3A4 hämmare (t ex proteashämmare som ritonavir, azolantimykotika som ketokonazol eller itraconazol). En interaktionsstudie gjord hos patienter som erhöll ketokonazol och docetaxel visade att clearance för docetaxel reducerades till hälften av ketokonazol, troligen beroende på att docetaxelmetabolismen involverar CYP3A4 som den främsta (enda) metaboliseringsvägen. Minskad tolerans av docetaxel kan inträffa, även vid lägre doser.

4.6 Gravitet och amning

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta, samt reducerar fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Fertila kvinnor/preventivmedel:

Kvinnor i fertil ålder som erhåller docetaxel skall avrådas från att bli gravida samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

En effektiv preventivmedelsmetod ska användas under behandlingen.

Icke kliniska studier har visat att docetaxel har genotoxiska effekter vilket kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel råds till att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandlingen samt att söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandling.

Amning:

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon.

4.8 Biverkningar

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjligen relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² docetaxel som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna. Frekvenserna defineras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och mediandurationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionen var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade biverkningarna var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionen karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfjällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykols.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Docetaxel 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%, inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arrytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärlet		Hypotoni; Hypertension; Blödning	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Mag-tarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Docetaxel 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arrytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 3,3%) Stomatit (G3/4: 1,7%) Kräkning (G3/4: 0,8%) Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Väskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärlet			Hypotoni
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4:0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärlet		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svår 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinoré	
Mag-tarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Hjärtat

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyklin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%)
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); hosta (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Mag-tarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%), Dyspepsi	Smärta i övre buken; muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); alopeci (G3/4: 6%), nagelförändringar (G3/4: 2%).	Dermatit; erytematösa utslag (G3/4: < 1%), nagelfärgförändring; onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svaghet (G3/4: 5%); Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktminskning; G3/4 bilirubinstegring (9%)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%).
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår: 0,6%)	

Adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion (G3/4: 2,7%).		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%);	Syncope (G3/4: 0%) Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%);	
Blodkärlet	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: <0,1); Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Asteni (G3/4: 10,0%); Fever (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: NA)		

t	0,2%)		
MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktnedgång (G3/4: 0,2%)	

Centrala och perifera nervsystemet

Perifera neurosensoriska biverkningar observerades vara pågående vid uppföljning hos 12 av de 83 patienterna som hade perifera neurosensoriska biverkningar efter slutförd kemoterapi.

Hjärtat

Kronisk hjärtsvikt har rapporterats hos 18 av 1276 patienter under en uppföljningsperiod. I den nodpositiva studien (TAX 316) avled en patient i varje behandlingsarm på grund av hjärtsvikt.

Hud och subkutan vävnad

Alopeci observerades vara pågående vid uppföljning hos 25 av de 736 patienterna som hade alopeci efter avslutad kemoterapibehandling.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Amenorré observerades vara pågående vid uppföljning hos 140 av de 251 patienterna som hade amenorré efter slutförd kemoterapi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Perifert ödem observerades vara pågående vid uppföljning hos 18 av de 112 patienterna som hade perifert ödem efter slutförd kemoterapi i studien TAX 316, medan lymfödem observerades vara pågående vid uppföljning hos 4 av de 5 patienterna som hade lymfödem efter avslutad kemoterapibehandling i studien GEICAM 9805.

Akut leukemi / Myelodysplastiskt syndrom

Vid en median uppföljningstid på 77 månader, inträffade akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter, som erhöi docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid i GEICAM 9805 studien. Inga fall rapporterades hos patienter som fick fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöi primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febril neutropeni	28 (25.2)	23 (5.5)
Neutropen infektion	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil för adenocarcinom i magsäcken

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%).	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni.	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7%).	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%).	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%).	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%).
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%).
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%).
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%).
Mag-tarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%).	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%). Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%).
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%).	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/liyshotande: 1%).	

Blodet och lymfsystemet

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5% av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil för huvud-halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%) Neutropen infektion		
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%)	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelschemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%).
Blodkärlet		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4:0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagi/ odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%).	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%).	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%) Vätskeretention Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni	Febril neutropeni	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 2,0%)	
Blodkärlet			Venösa sjukdomar
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktminskning		Viktökning

Erfarenheter efter markandsföring

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta fall av akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats i samband med användning av docetaxel i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel och/eller strålningsbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet:

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen. Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Blodkär

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome»), interstitiell pneumoni och lungfibros har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Mag-tarmkanalen

Sällsynta fall av dehydrering orsakad av gastrointestinala besvär, gastrointestinal perforation, ischemisk kolit, kolit samt neutropen enterokolit har rapporterats. Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta fall av kutan lupus erythematosus och bullösa utslag som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys har rapporterats vid behandling med docetaxel. I vissa fall kan andra bidragande faktorer ha medverkat till utvecklingen av detta. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället:

Återuppträdande av lokal reaktion s k «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Vättskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant övervakas. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositis. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Prekliniska data

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfase.

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assayer. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s k p-glykoproteinet vilket kodas av den s k multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Kliniska data

Bröstcancer

Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid: adjuvant behandling.

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS $\geq$ 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen-och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjer hos deltagande

institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC.

En interimanalys utfördes med en median uppföljningstid på 55 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 5 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (25% mot 32%) d v s en absolut riskreduktion med 7% ($p=0,001$). Total överlevnad vid 5 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (87% mot 81%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 6% ($p=0,008$). Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95% CI	p=	Hazard ratio*	95% CI	p=
Antalet positiva noder							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Den fördelaktiga effekten av TAC var inte bevisad hos patienter med 4 eller flera positiva noder (37% av populationen) i stadiet för interimanalysen. Effekten tycks vara mindre uttalad än hos patienter med 1-3 positiva noder. Nytt/risk förhållandet var ej fullt definierat hos patienter med 4 och fler positiva noder vid analysstadiet.

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av docetaxel vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader. Signifikant längre sjukdomsfri överlevnad visades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49- 0,93); $p = 0,01$). Total överlevnad var även längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av dödsrisken jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); $p = 0,29$). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer: (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie)
 ("Intent-to-Treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0.68	0.49-0.93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0.67	0.43-1.05
≥50 år	279	0.67	0.43-1.05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0.31	0.11-0.89
≥35 år	497	0.73	0.52-1.01
Hormonreceptorstatus			
Negativ	195	0.7	0.45-1.1
Positiv	344	0.62	0.4-0.97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)not assessed)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopausal status			
Premenopausal	285	0.64	0.40-1
Postmenopausal	254	0.72	0.47-1.12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC	FAC	Hazard ratio	
Undergrupper	(n=539)	(n=521)	(TAC/FAC)	p-värde
			(95% CI)	
Uppfyller relativ indication för kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ja	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosamid

CI = konfidensintervall;

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

Docetaxel som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyklin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p=0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p=0,54$), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, $p=0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p=0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyklin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, $p<0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p=0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p=0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmes infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p=0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p<0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p=0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

Docetaxel i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p=0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p=0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning > 20% (13,1% mot 6,1%), absolut

LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

Docetaxel i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analys (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p=0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p=0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p< 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling.

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16 %). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika (p< 0,01), icke-morfinanalgetika (p< 0,01), annan sjukdomsrelaterad medicinering

($p=0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

Docetaxel i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie. Totalt 1006 patienter med KPS $\geq$ 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurerna administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Endpoint	Docetaxel var tredje vecka	Docetaxel varje ve	Mitoxantron var tredje vecka
Antalet patienter	335	334	337
Överlevnad i median (månader)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-värde†*	0,0094	0,3624	--
Antalet patienter	291	282	300
PSA**svarsfrekvens (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-värde*	0,0005	< 0,0001	--
Antalet patienter Smärta	153	154	157
svarsfrekvens (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-värde*	0,0107	0,0798	--
Antalet patienter Tumör	141	134	137
svarsfrekvens (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-värde*	0,1112	0,5853	--

† Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisksignifikans=0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p=0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p=0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%.

Effektresultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n=221	CF n=224
Median TTP (månader) (95%CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95%CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95%CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%) Hazard ratio (95%CI) *p-värde	18,4	8,8
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR+PR) (%) p-värde	36,7	25,4
	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgrupps analyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p=0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p=0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323).

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons (> 25% reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (TPF/RT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74

Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet följt av cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande.

Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p=0,0128$.

Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95%CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95%CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (95%CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95%CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95%CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/-radioterapi] (%) (95%CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (95%CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95%CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-värde	0,0457	

Hazardratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + Cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p=0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) subskala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF.

Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF

behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmes intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutande av kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, p=0,0058) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR)=0,70, 95% konfidensintervall (CI)=0,54-0,90) med en total medianuppföljningstid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test p=0,004.

Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-värde	0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**p-värde	0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-värde	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-värde	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chi square test, inte justerat för multipla jämförelser NA-ej relevant

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α , β och γ -fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartiment. Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en entimmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 µg/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h.µg/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkroppsclearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-ester-gruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6 % respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrar som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhöles från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön. Hos ett litet antal patienter (n=23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT > 1,5 gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser > 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal

27% (se avsnitt 4.2). Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter. Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara mutagent *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Spädningsvätska:

Etanol, vattenfri

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Använd inte PVC-utrustning eller -redskap. Docefrez är inkompatibelt med PVC-utrustning och redskap.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska

24 månader

Rekonstituerad vätska

Den rekonstituerade vätskan innehåller 24 mg/ml docetaxel och skall användas omedelbart efter beredning.

Kemisk och fysisk användningsstabilitet hos den rekonstituerade vätskan har demonstrerats i 8 timmar vid förvaring antingen mellan 2 °C och 8 °C eller under 25 °C och för den slutliga infusionsvätskan i 4 timmar under 25°C .

Från en mikrobiologisk synvinkel, bör den rekonstituerade vätskan användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och de bör normalt inte vara längre än 24 tim vid 2 till 8 °C, såvida inte rekonstituering och ytterligare utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får inte frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd eller utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Docefrez 20 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver

5 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med grå bromobutylgummipropp och förseglade med en mörkgrön "flip-off"-kapsyl.

En injektionsflaska med spädningsvätska

1 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med grå bromobutylgummipropp och förseglad med mörkblå "flip-off"-kapsyl.

Varje förpackning innehåller:

- en injektionsflaska med pulver med en dos med 20 mg docetaxel (plus 22 % överfyllning: 24,4 mg) och
- en injektionsflaska med spädningsvätska med en dos med 1 ml spädningsvätska för Docefrez.

Överfyllningarna inkluderas för att säkerställa att minimivolymer av det rekonstituerade koncentratet innehållande 20 mg respektive 80 mg docetaxel, efter utspädning med hela volymen av den medföljande injektionsflaska med spädningsvätska, kan dras upp från injektionsflaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Docetaxel är ett antineoplastiskt ämne och försiktighet skall iakttas, liksom med andra potentiellt cytotoxiska föreningar, när man bereder docetaxel-lösningar. En lämplig aseptisk teknik skall användas i alla steg.

Om docetaxel-pulver, rekonstituerat koncentrat eller infusionsvätska skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och ordentligt med tvål och vatten. Om docetaxel-pulver, rekonstituerat koncentrat eller infusionsvätska skulle komma i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart och ordentligt med vatten.

Både det rekonstituerade koncentratet och infusionsvätskan skall okulärt inspekteras före användning. Alla lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Använd inte PVC-utrustning eller -redskap. Docefrez är inkompatibelt med PVC-utrustning och redskap.

Docefrez-pulver och spädningsvätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för engångsanvändning.

Instruktioner för rekonstituering

Mer än en injektionsflaska kan bli nödvändigt för att erhålla den erforderliga dosen för patienten. Exempelvis skulle en dos om 140 mg docetaxel behöva en 80 mg förpackning och tre 20 mg förpackningar. Det erforderliga antalet Docefrez-pulverampuller skall låtas nå rumstemperatur (mellan 15 °C - 25 °C) under 5 minuter.

Genom att använda en spruta med nål, skall hela innehållet i rätt injektionsflaska med spädningsvätska för Docefrez dras upp och injiceras i respektive Docefrez-injektionsflaskor med pulver.

Skaka ordentligt för fullständig upplösning av pulvret (pulvret kommer att lösas upp på mindre än 90 sekunder).

Den rekonstituerade lösningen innehåller ungefär 24 mg/ml docetaxel och skall användas omedelbart efter beredning.

Beredning av infusionsvätska

Efter rekonstituering, innehåller varje injektionsflaska en volym om ca. 0,84 ml koncentrat, motsvarande ca. 20 mg docetaxel.

Volymen koncentrat (24 mg/ml docetaxel) som motsvarar den erforderliga dosen (mg) för patienten skall dras upp (från lämpligt antal injektionsflaskor) genom att använda graderade sprutor med nål.

Denna volym koncentrat skall injiceras i en 250 ml infusionspåse eller -flaska som innehåller antingen glukos 50 mg/ml (5 %) lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion.

Om en dos större än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av mer än 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Vätskan i infusionspåsen eller flaskan skall få blanda ihop genom en manuell, pendlande rörelse.

Administreringsmetod

Docetaxel-infusionsvätskan skall användas inom 4 timmar och skall administreras aseptiskt som en entimmes infusion i rumstemperatur och under normala ljusförhållanden.

Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

Tel: +31-23-5685501

Fax: +31-23-5685505

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/630/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 10/maj/2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Docefrez 80 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska för engångsbruk av pulver innehåller 80 mg docetaxel (vattenfri). Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

Hjälpämnen: lösningsmedlet innehåller 35,4 vikt-% etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt lyofiliserat pulver.

Spädningsvätskan är en viskös, klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

Docetaxel i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Docetaxel monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel.

Docetaxel i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

Docetaxel i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

Docetaxel är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

Docetaxel i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

Docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

Docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Rekommenderad dos

För bröstcancer, icke-småcellig lung-magsäcks, och huvud-halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4). G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter. För prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m^2 administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m^2 och cyklofosfamid 500 mg/m^2 var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m^2 . I första linjens behandling ges 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m^2).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m^2 var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m^2 var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m^2 två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytan, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmars infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmars infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmars infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling:

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m² till 75 mg/m² och/eller från 75 till 60 mg/m². Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m² skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m² för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel

görs till 60 mg/m²

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocytnadir < 25 x 10⁹/l eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m². För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsatt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m².
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m². Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå > 1.500 celler/mm³ och trombocyter återhämtat sig till en nivå > 100.000 celler/mm³. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20 %. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukositis grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20 %.
Stomatit/mukositis grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20 %.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska studierna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT)

mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska studien patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Barn

Säkerheten och effekten av docetaxel vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda docetaxel till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter < $1,5 \times 10^9/l$.

Docetaxel skall inte användas hos patienter med grav leverinsufficiens då ingen dokumentation finns tillgänglig. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni (< $0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel.

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleuraeffusion, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfater på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom "toxic deaths" inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfater högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska studien där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfater > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklininnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Övrigt

Preventivmedel skall användas av både män och kvinnor under behandling med docetaxel och för män minst 6 månader efter behandlingens upphörande (se avsnitt 4.6).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärtor och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod.

Leukemi

Hos de patienter som behandlas med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) krävs hematologisk uppföljning pga. risk för förskjuten myelodysplasi eller myeloisk leukemi.

Patienter med 4+ noder

Förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder var inte fullt definierad vid interimanalysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid.

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre patienterna jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropeni, infektioner förekom med en frekvens $> 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Äldre patienter som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Etanol

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt)

cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, erytromycin och troleandomycin. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Docetaxel är högggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella in vivo interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har in vitro interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel bör administreras med försiktighet hos patienter som samtidigt erhåller potenta CYP3A4 hämmare (t ex proteashämmare som ritonavir, azolantimykotika som ketokonazol eller itraconazol). En interaktionsstudie gjord hos patienter som erhöll ketokonazol och docetaxel visade att clearance för docetaxel reducerades till hälften av ketokonazol, troligen beroende på att docetaxelmetabolismen involverar CYP3A4 som den främsta (enda) metaboliseringsvägen. Minskad tolerans av docetaxel kan inträffa, även vid lägre doser.

4.6 Graviditet och amning

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta, samt reducerar fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall därför inte användas under graviditet om det inte uttryckligen har ordinerats.

Fertila kvinnor/preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder som erhåller docetaxel skall avrådas från att bli gravida samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

En effektiv preventivmedelsmetod ska användas under behandlingen.

Icke kliniska studier har visat att docetaxel har genotoxiska effekter vilket kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel råds till att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandlingen samt att söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandling.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon.

4.8 Biverkningar

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjligen relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² docetaxel som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas).
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna. Frekvenserna defineras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och mediandurationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\leq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade biverkningarna var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfjällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo-eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykols.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifer ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifer ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Docetaxel 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arrytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärlet		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Mag-tarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3 % av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Docetaxel 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner(inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arrytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 3,3%) Stomatit (G3/4: 1,7%) Kräkning (G3/4: 0,8%) Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Väskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2%)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärll			Hypotoni
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4:0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärll		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	
Mag-tarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifer ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Hjärtat

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga. Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat på nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%)
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); hosta (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Mag-tarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%), Dyspepsi	Smärta i övre buken; muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); alopeci (G3/4: 6%), nagelförändringar (G3/4: 2%).	Dermatit; erytematösa utslag(G3/4: < 1%), nagelfärgförändring; onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svaghet (G3/4: 5%); Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinstegring (9%)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%).
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår: 0,6%)	

Adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion (G3/4: 2,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4 : 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%);	
Blodkärll	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%) Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: <0,1%); Hudtoxicitet (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Fever (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktnedgång (G3/4: 0,2%)	

Centrala och perifera nervsystemet:

Perifera neurosensoriska biverkningar observerades vara pågående vid uppföljning hos 12 av de 83 patienterna som hade perifera neurosensoriska biverkningar efter slutförd kemoterapi.

Hjärtat:

Kronisk hjärtsvikt har rapporterats hos 18 av 1276 patienter under en uppföljningsperiod. I den nodpositiva studien (TAX 316) avled en patient i varje behandlingsarm på grund av hjärtsvikt.

Hud och subkutan vävnad:

Alopeci observerades vara pågående vid uppföljning hos 25 av de 736 patienterna som hade alopeci efter avslutad kemoterapibehandling.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Amenorré observerades vara pågående vid uppföljning hos 140 av de 251 patienterna som hade amenorré efter slutförd kemoterapi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:

Perifert ödem observerades vara pågående vid uppföljning hos 18 av de 112 patienterna som hade perifert ödem efter slutförd kemoterapi i studien TAX 316, medan lymfödem observerades vara pågående vid uppföljning hos 4 av de 5 patienterna som hade lymfödem efter avslutad kemoterapibehandling i studien GEICAM 9805.

Akut leukemi / Myelodysplastiskt syndrom

Vid en median uppföljningstid på 77 månader, inträffade akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter, som erhöll docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid i GEICAM 9805 studien. Inga fall rapporterades hos patienter som fick fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febril neutropeni	28 (25.2)	23 (5.5)
Neutropen infektion	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil för adenocarcinom i magsäcken:

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%).	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni.	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7%).	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%).	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%).	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%).
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%).
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%).
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%).
Mag-tarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%).	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%). Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%).
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%).	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/liyshotande: 1%).	

Blodet och lymfsystemet

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil för huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%) Neutropen infektion		
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni.	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%);	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskulischemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%).
Blodkär		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4:0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%), Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%).	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%).	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%) Vätskeretention Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 2,0%)	
Blodkär			Venösa sjukdomar
Mag-tarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%); Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktnedgång		Viktökning

Erfarenheter efter markandsföring

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Mycket sällsynta fall av akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats i samband med användning av docetaxel i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel och/eller strålningsbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Benmärghsuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen. Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Blodkär

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstkorq och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrom»), interstitiell pneumoni och lungfibros har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Mag-tarmkanalen

Sällsynta fall av dehydrering orsakad av gastrointestinala besvär, gastrointestinal perforation, ischemisk kolit, kolit samt neutropen enterokolit har rapporterats. Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta fall av kutan lupus erythematosus och bullösa utslag som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys har rapporterats vid behandling med docetaxel. I vissa fall kan andra bidragande faktorer ha medverkat till utvecklingen av detta. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s k «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant övervakas. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositis. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Prekliniska data

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har in vitro visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfase.

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt in vitro mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assayer. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s k p-glykoproteinet vilket kodas av den s k multidrogresistensgenen. In vivo är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplanter.

Kliniska data

Bröstcancer

Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid: adjuvant behandling.

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS > 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjer hos deltagande institutioner. Strålningsterapi

förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC.

En interimanalys utfördes med en median uppföljningstid på 55 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 5 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (25% mot 32%) d v s en absolut riskreduktion med 7% ($p = 0,001$). Total överlevnad vid 5 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (87% mot 81%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 6% ($p = 0,008$). Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Hazard ratio*	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad	
			95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Den fördelaktiga effekten av TAC var inte bevisad hos patienter med 4 eller flera positiva noder (37% av populationen) i stadiet för interimanalysen. Effekten tycks vara mindre uttalad än hos patienter med 1-3 positiva noder. Nyttarisk förhållandet var ej fullt definierat hos patienter med 4 och fler positiva noder vid analysstadiet.

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av docetaxel vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader. Signifikant längre sjukdomsfri överlevnad visades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49- 0,93); $p = 0,01$). Total överlevnad var även längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av dödsrisken jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); $p = 0,29$). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer: (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie)
(“Intent-to-Treat”-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0.68	0.49-0.93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0.67	0.43-1.05
≥50 år	279	0.67	0.43-1.05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0.31	0.11-0.89
≥35 år	497	0.73	0.52-1.01
Hormonreceptorstatus			
Negativ	195	0.7	0.45-1.1
Positiv	344	0.62	0.4-0.97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)not assessed)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopausal status			
Premenopausal	285	0.64	0.40-1
Postmenopausal	254	0.72	0.47-1.12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-värde
Undergrupper				
Uppfyller relativ indication för kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ja	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosamid

CI = konfidensintervall;

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes “Cox proportional hazard model” med behandlingsgrupper som faktor.

Docetaxel som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapisvikt på behandling baserad på alkyliserande medel (326 patienter) eller antracyklin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på alkyliserande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p = 0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p = 0,54$), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, $p = 0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p = 0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på antracyklin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, $p < 0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p = 0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p = 0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

Docetaxel i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning > 20% (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning > 30% (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1

patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

Docetaxel i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi.

Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2- positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescence in-situ hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,52 (26,8-ne)	22,12 (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås

¹Komplett analys (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

Docetaxel i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhölet kombinationen docetaxel + capecitabin ($p=0,0126$). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons- frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); $p = 0,0058$. Tiden till progression var längre i den grupp som erhölet kombinationen docetaxel + capecitabin ($p < 0,0001$). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling.

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ($p < 0,01$), icke-morfinanalgetika ($p < 0,01$), annan sjukdomsrelaterad medicinering ($p = 0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhölet bästa understödjande behandling. Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

Docetaxel i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepats var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell.

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)			
1-års överlevnad (%)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
2-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):			
	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie. Totalt 1006 patienter med KPS $\geq$ 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurerna administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Endpoint	Docetaxel var tredje vecka	Docetaxel varje vecka	Mitoxantron var tredje vecka
Antalet patienter	335	334	337
Överlevnad i median (månader)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-värde†*	0,0094	0,3624	--
Antalet patienter PSA**	291	282	300
svarsfrekvens (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-värde*	0,0005	< 0,0001	--
Antalet patienter Smärta	153	154	157
svarsfrekvens (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-värde*	0,0107	0,0798	--
Antalet patienter Tumör	141	134	137
svarsfrekvens (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-värde*	0,1112	0,5853	--

† Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisksignifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%.

Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Endpoint	TCF n=221	CF n=224
Median TTP (månader) (95%CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95%CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95%CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%) Hazard ratio (95%CI) *p-värde	18,4	8,8 1,293 (1,041-1,606) 0,0201
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

*Icke-stratifierat logrank test

Subgruppsanalyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade, radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (TPF/RT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala

behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktions intervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$.

Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat s analys)

Endpoint	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95%CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95%CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (95%CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95%CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95%CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/-radioterapi] (%) (95%CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (95%CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95%CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-värde	0,0457	

Hazard riskratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + Cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, $p = 0,0058$) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total medianuppföljningstid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$.

Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-värde	0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**p-värde	0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-värde	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-värde	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chi square test, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α , β och γ -fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartiment. Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en entimmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 (µg/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h.µg/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkroppsclearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-ester-gruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel.

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrar som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhöles från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT $\geq 1,5$ gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser $\geq 2,5$ gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27 % (se 4.2). Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter. Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara mutagent in vitro i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och in vivo i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Spädningsvätska:

Etanol, vattenfri

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Använd inte PVC-utrustning eller -redskap. Docefrez är inkompatibelt med PVC-utrustning och redskap.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska

24 månader

Rekonstituerad vätska

Den rekonstituerade vätskan innehåller 24 mg/ml docetaxel och skall användas omedelbart efter beredning.

Kemisk och fysisk användningsstabilitet hos den rekonstituerade vätskan har demonstrerats i 8 timmar vid förvaring antingen mellan 2 °C och 8 °C eller under 25 °C och för den slutliga infusionsvätskan i 4 timmar under 25°C .

Från en mikrobiologisk synvinkel, bör den rekonstituerade vätskan användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är lagringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och de bör normalt inte vara längre än 24 tim vid 2 till 8 °C, såvida inte rekonstituering och ytterligare utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får inte frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd eller utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Docefrez 80 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med pulver

15 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med grå bromobutylgummipropp och förseglade med en blodröd "flip-off"-kapsyl.

En injektionsflaska med spädningsvätska

5 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med grå bromobutylgummipropp och förseglade med brun "flip-off"-kapsyl.

Varje förpackning innehåller:

- en injektionsflaska med pulver med en dos med 80 mg docetaxel (plus 18 % överfyllning: 94,4 mg) och
- en injektionsflaska med spädningsvätska med en dos med 4 ml lösningsmedel för Docefrez (35,4 vikt-% etanol i polysorbat 80).

Överfyllningarna inkluderas för att säkerställa att minimivolymer av det rekonstituerade koncentratet innehållande 20 mg respektive 80 mg docetaxel, efter utspädning med hela volymen av den medföljande injektionsflaska med spädningsvätska, kan dras upp från injektionsflaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Docetaxel är ett antineoplastiskt ämne och försiktighet skall iaktas, liksom med andra potentiellt cytotoxiska föreningar, när man bereder docetaxel-lösningar. En lämplig aseptisk teknik skall användas i alla steg.

Om docetaxel-pulver, rekonstituerat koncentrat eller infusionsvätska skulle komma i kontakt med huden, tvätta omedelbart och ordentligt med tvål och vatten. Om docetaxel-pulver, rekonstituerat koncentrat eller infusionvätska skulle komma i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart och ordentligt med vatten.

Både det rekonstituerade koncentratet och infusionsvätskan skall okulärt inspekteras före användning. Alla lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Använd inte PVC-utrustning eller -redskap. Docefrez är inkompatibelt med PVC-utrustning och redskap.

Docefrez-pulver och spädningsvätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för engångsanvändning.

Instruktioner för rekonstituering

Mer än en injektionsflaska kan bli nödvändigt för att erhålla den erforderliga dosen för patienten. Exempelvis skulle en dos om 140 mg docetaxel behöva en 80 mg förpackning och tre 20 mg förpackningar. Det erforderliga antalet Docefrez-pulverampuller skall låtas nå rumstemperatur (mellan 15 °C - 25 °C) under 5 minuter.

Genom att använda en spruta med nål, skall hela innehållet i rätt injektionsflaska med spädningsvätska för Docefrez dras upp och injiceras i respektive Docefrez-injektionsflaskor med pulver. Skaka ordentligt för fullständig upplösning av pulvret (pulvret kommer att lösas upp på mindre än 90 sekunder).

Den rekonstituerade lösningen innehåller ungefär 24 mg/ml docetaxel och skall användas omedelbart efter beredning.

Beredning av infusionsvätska

Efter rekonstituering, innehåller varje injektionsflaska en volym om ca. 3,36 ml koncentrat, motsvarande ca. 80 mg docetaxel. Volymen koncentrat (24 mg/ml docetaxel) som motsvarar den erforderliga dosen (mg) för patienten skall dras upp (från lämpligt antal injektionsflaskor) genom att använda graderade sprutor med nål.

Denna volym koncentrat skall injiceras i en 250 ml infusionspåse eller -flaska som innehåller antingen glukos 50 mg/ml (5 %) lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion.

Om en dos större än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av mer än 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Vätskan i infusionspåsen eller flaskan skall få blanda ihop genom en manuell, pendlande rörelse.

Administreringsmetod

Docetaxel-infusionsvätskan skall användas inom 4 timmar och skall administreras aseptiskt som en entimmes infusion i rumstemperatur och under normala ljusförhållanden.

Omhändertagande

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederländerna

Tel: +31-23-5685501

Fax: +31-23-5685505

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/630/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 10/maj/2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANDVÄNDNING AV LÄKEMEDELET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Farmakovigilans system

MAH måste säkerställa att farmakovigilans systemet, beskrivet i version 6 (daterad Januari 2010) i modul 1.8.1 i Ansökan om nytt godkännande finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Ej relevant. Ansökan grundar sig på ett referensläkemedel för vilket inga säkerhetsproblem som kräver att ytterligare riskminimeringsåtgärder har kunnat fastställas.

Periodisk säkerhetsrapport (PSUR)

Schemat för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter ska överensstämma med motsvarande schema för referensläkemedlet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Kartong 20 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Docefrez 20 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska för engångsbruk av pulver innehåller 20 mg docetaxel (vattenfri).
Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Spädningsvätska:
Polysorbat 80 och etanol, vattenfri

Se bipacksedel för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 flaska pulver
1 flaska vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Späd före användning. **Endast för engångsbruk.**

Läs bipacksedeln innan användning.

Intravenös användning, efter rekonstituering och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOTOXISKT.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får inte frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/630/001

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett för pulverflaska 20 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Docefrez 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Docetaxel

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Späd före användning.
Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg doxetaxel (vattenfri)
Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel (vattenfri).

6. ÖVRIGT

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXISKT

Särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Vätska flasketikett för Docefrez 20 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för Docefrez 20 mg

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml (35,4 % w/w etanol i polysorbat 80)

6. ÖVRIGT

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 80 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Docefrez 80 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje endosflaska med pulver innehåller 80 mg docetaxel (vattenfri). Efter rekonstitution innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Spädningsvätska:
Polysorbat 80 och etanol, vattenfri

Se bipacksedel för mer information..

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 flaska pulver
1 flaska spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGRÖR

Späd före användning. **Endast för engångsbruk.**

Läs bipacksedeln innan användning.

Intravenös användning, efter rekonstituering och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÅR NÖDVÄNDIGT

CYTOTOXISKT

Särskickla försiktighetsåtgärder vid hantering.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får inte frysas.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/630/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett för pulverflaska 80 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Docefrez 80 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Docetaxel

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Späd före användning.

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg docetaxel (vattenfri)

Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel (vattenfri).

6. ÖVRIGT

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXISKT.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Lösning flasketikett för Docefrez 80 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till Docefrez 80 mg

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln innan användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 ml (35,4 % w/w etanol i polysorbat 80)

6. ÖVRIGT

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Docefrez 20 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning
Docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Docefrez är och vad det används för
2. Innan du använder Docefrez
3. Hur du använder Docefrez
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Docefrez ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DOCEFREZ ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Docefrez innehåller den aktiva substansen docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anti-cancerläkemedel som kallas taxoider.

Docefrez används antingen för sig själv eller i kombination med andra läkemedel för behandling av följande typer av cancer:

- långt framskriden bröstcancer antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfknotor med doxorubicin och cyklofosamid.
- icke-småcellig lungcancer antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- prostatacancer med prednison eller prednisolon.
- magsäckscancer med cisplatin och 5-fluorouracil.
- huvud-halscancer med cisplatin och 5-fluorouracil

2. INNAN DU ANVÄNDER DOCEFREZ

Använd inte Docefrez

- om du är allergisk (överkänslig) mot docetaxel eller något av övriga innehållsämnen i Docefrez
 - om antalet vita blodkroppar är för lågt.
 - om du har en allvarlig leversjukdom.

Var särskilt försiktig med Docefrez

Tala om för din läkare om du har:

- hjärtbesvär
- leverbesvär
- njurbesvär

Innan varje dos Docefrez, ska du göra ett blodprov för att kontrollera att blodkroppar och leverfunktion fungerar som de ska.

Du kommer att uppmanas att ta förmedicinering, bestående av en oral kortikosteroid som t.ex. dexametason, en dag innan Docefrez och fortsätta i en eller två dagar därefter för att minimera vissa oönskade effekter som kan uppstå efter infusion av Docefrez, i synnerhet allergiska reaktioner och vätskeretention (svullnad i händer, ben eller viktökning).
Under behandlingen kan du få läkemedel för att behålla antalet blodkroppar.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare eller sköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala särskilt om för din läkare om du använder läkemedel som innehåller något av följande ämnen:

- ritonavir och andra proteasinhämmare, som används för behandling av HIV-infektion/AIDS
- ketoconazol och itraconazol, som används för behandling av svampinfektioner
- cyclosporin, som används för att blockera immunsystemet (t.ex. efter transplantationer)
- erytromycin, antibiotika som används vid bakteriella infektioner

Graviditet

Rådgör med din läkare innan du använder någon medicin.

Docefrez får INTE ges under graviditet om det inte uttryckligen ordinerats av din läkare.

Försök inte att bli gravid under behandling med denna medicin. Du måste använda tillförlitligt preventivmedel under Docefrez-behandlingen eftersom Docefrez kan skada fostret. Om du skulle bli gravid under Docefrez-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Om du är man och behandlas med Docefrez avrådes att avla barn upp till 6 månader efter behandlingen samt att rådgöra om konservering av sperma innan behandlingen eftersom docetaxel kan försämra mannens fertilitet.

Amning

Du får INTE amma under behandling med Docefrez.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns inga studier om effekterna av Docefrez vad gäller förmågan att köra och använda maskiner. Men med tanke på att den kan orsaka yrsel, trötthet och svimning, bör du inte köra eller använda maskiner om du upplever någon av dessa biverkningar.

Viktig information om några innehållsämnen i Docefrez

Vätskan innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

3. HUR DU ANVÄNDER DOCEFREZ

Din läkare beräknar din dos med hänsyn till din kroppsyta i m² (beroende på vikt och längd) och på ditt allmänna tillstånd.

Du får Docefrez av sjukvårdspersonal på sjukhuset. Det administreras via dropp i venen (intravenös infusion) i cirka en timme. Du får normalt din Docefrez-infusion var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dosen och/eller administreringsfrekvensen beroende på resultatet av dina

blodtester, ditt allmänna tillstånd och förekomst av vissa biverkningar. Tala om för din läkare eller sköterska om du har feber, diarré, munsår, domnads känslor eller stickningar.

Din läkare kan ordinera andra läkemedel innan eller under behandling med Docefrez:

- för att minimera allergiska reaktioner och vätskeretention (förbehandling med en oral kortikoid som t.ex. dexametason).
- för att stimulera benmärgen att producera mer blodkroppar (t.ex. filgrastim).

Om du har andra frågor om hur du använder den här läkemedel ska du fråga din läkare eller sköterska.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Precis som med alla mediciner kan Docefrez orsaka biverkningar, men alla får dem inte.

Biverkningar kan uppstå med vissa frekvenser som definieras på följande sätt:

- mycket vanliga: påverkar mer än 1 användare av 10
- vanliga: påverkar 1 till 10 användare av 100
- mindre vanliga: påverkar 1 till 10 användare av 1 000
- sällsynta: påverkar 1 till 10 användare av 10 000
- mycket sällsynta: påverkar färre än 1 användare av 10 000
- ingen känd: frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data.

De mest frekventa biverkningarna av Docefrez, när det intas för sig, är ett minskat antal röda blodkroppar eller vita blodkroppar, alopeci, illamående, kräkningar, munsår, diarré och trötthet (alla mycket vanliga).

Tala omedelbart om för din läkare eller sköterska under eller kort efter infusionen, om du upptäcker något av följande symptom på allergiska reaktioner (mycket vanliga):

- rodnande, hudreaktioner, klåda
- trängningar i bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggsmärta
- lågt blodtryck.

Andra mycket vanliga biverkningar:

- feber*: informera din läkare eller sköterska omedelbart
- infektioner, inklusive lunginflammation och blodförgiftning
- minskat antal röda blodkroppar (blodbrist, med symptom som t.ex. blekhet, svaghet)
- minskat antal vita blodkroppar (kan göra dig mer mottaglig för infektioner)
- minskat antal trombocyter (ökad risk för oväntade blödningar)
- allergiska reaktioner (se ovan)
- huvudvärk*, sömnlöshet*
- känsla av domnad eller stickningar, smakstörningar (p.g.a. nervskada)
- smärta i leder och muskler
- ögoninflammation eller ökad tårfunktion
- svullnad som orsakas av vätskor från lymfknutor som sprids till ovanliga platser
- svullnad av händer, fötter och ben
- andfåddhet, hosta*
- droppande eller rinnig näsa; inflammation i hals och näsa*
- näsblod

- munsår
- illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär*, magvärk*
- diarré, förstoppning*
- håravfall
- rodnad och svullnad i handflator eller fotsulor som kan orsaka fjällning (kan även uppstå på armar, ansikte eller kropp)*
- förändringar i nagelfärg*, som kan lossna
- muskelvärk och smärtor; ryggsmärtor eller bensmärta*
- förändrad eller utebliven mens*
- trötthet, influensaliknande symptom*
- bristande aptit (anorexi), viktökning eller förlust*

Vanliga biverkningar:

- svampinfektion i munnen (oral candidiasis)
- uttorkning
- yrsel, hörselskador
- sänkt blodtryck (hypotoni), hjärtfel, oregelbunden hjärtrytm (arytmi)
- muntorrhet, svårighet eller smärta vid sväljning, inflammation i matstrupen (refluxesofagit)
- blödning
- ökat antal leverenzymmer (vid blodprov)

Mindre vanliga biverkningar:

- svimning
- på injektionsstället; hudreaktioner, inflammation i ven eller svullnad
- inflammation i grovtarm, tunntarm, intestinal perforering
- levrat blod.

När Docefrez intas i kombination med andra cancerbehandlande mediciner, kan frekvensen eller allvarhetsgraden hos vissa biverkningar öka. Biverkningar märkta med “*” har rapporterats när Docefrez ordinerades samtidigt.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller sköterska.

5. HUR DOCEFREZ SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får inte frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den rekonstruerade lösningen ska användas omedelbart efter preparering.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning av rekonstruerad lösning har demonstrerats i 8 timmar vid lagring antingen mellan 2°C och 8°C eller under 25°C och för den slutliga lösningen för infusion i 4 timmar i rumstemperatur.

Infusionen ska användas inom 4 timmar under 25 °C.

Mediciner ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är docetaxel. Varje flaska innehåller 20 mg docetaxel (vattenfri). Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel. Vätskan innehåller 35,4 % w/w etanol och polysorbit 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Docefrez 20 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Flaska med pulver: Docefrez är ett vitt frystorkat pulver, som levereras i en färglös glasflaska med en grå, latexfri gummikorg och en grön aluminiumtätning.

Flaska med vätska: 1 ml genomskinlig, färglös lösning som levereras i en glasflaska med en grå, latexfri gummikorg och en blå aluminiumplombering.

Varje förpackning innehåller: 1 flaska med pulver och 1 flaska med vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningsstillståndet.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

BEREDNINGSANVISNING FÖR DOCEFREZ 20 mg KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA OCH SPÄDNINGSVÄTSKA FÖR DOCEFREZ

Läs igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av Docefrez infusionskoncentrat och Docefrez infusionsvätska.

1. FORMULERING

Docefrez 20 mg pulver är ett vitt till gulvitt frystorkat pulver som innehåller 20 mg (plus 22 % överfyllnad: 24,4 mg) docetaxel (vattenfri). Vätskan för Docefrez är en 35,4 % w/w etanollösning (vattenfri) i polysorbat 80. Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

2. FÖRPACKNING

Varje förpackning av Docefrez 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska innehåller en engångsdosflaska med docetaxel (vattenfri) (20 mg med motsvarande fyllnad på 24,4 mg som frystorkat pulver) och en motsvarande engångsdosflaska med 1 ml vätska som består av 35,4 % (w/w) etanol (vattenfri) i polysorbat 80.

Överfyllnad garanterar att det, efter spädning med hela den utvinnbara volymen medföljande lösningsflaska för Docefrez, finns en minimal utvinnbar rekonstruerad lösning på 0,84 ml innehållande 20 mg docetaxel (vattenfri).

Docefrez-flaskorna ska förvaras i kylskåp. Får inte frysas. Docefrez får inte användas efter det utgångsdatum som visas på kartong och flaskor.

2.1 Docefrez 20 mg pulverflaskor

Docefrez 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska

- Flaskan med Docefrez 20 mg innehåller ett vitt till gulvitt frystorkat pulver i en 5 ml rörformig, genomskinlig glasflaska med en 20 mm grå gummikork och en mörkgrön "flip-off"-kapsyl.
- Varje flaska med Docefrez 20 mg innehåller 20 mg docetaxel (vattenfri) (plus 22 % överfyllnad: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 20 mg lösningsflaskor

Vätskan för Docefrez är 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Vätska för Docefrez 20 mg, pulver för infusionsvätska

- Lösningsflaskan för Docefrez 20 mg är en 1 ml genomskinlig rörformig glasflaska med en 20 mm grå gummikork försedd med en 20 mm mörkblå "flip-off"-kapsyl.
- Varje lösningsflaska med Docefrez 20 mg innehåller 1 ml 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80
- Överfyllnad har inkluderats för att garantera att, efter utspädning med hela volymen av medföljande lösningsflaska, minsta utvinnbara volym av rekonstruerat koncentrat innehållande 20 mg respektive 80 mg docetaxel, kan utvinnas från flaskan.

3. REKOMMENDATIONER FÖR SÄKER HANTERING

Docefrez är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när Docefrez-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om Docefrez infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om Docefrez infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

4. FÖRBEREDELSE FÖR INTRAVENÖS ADMINISTRERING

Använd inte utrustning eller enheter i PVC. Docefrez är inkompatibel med PVC-utrustning eller enheter.

Docefrez pulver och vätska för koncentrat för infusionsvätska är endast avsett för engångsbruk

4.1 Beredning av Docefrez infusionskoncentrat

- 4.1.1 Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal Docefrez-förpackningar som behövs ur kylskåpet och låt stå i rumstemperatur (under 25°C) i 5 minuter.



- 4.1.2 Drag, med hjälp av en spruta, aseptiskt upp hela innehållet i en flaska med vätska för Docefrez genom att delvis tippa upp och ned på flaskan.



4.1.3 Överför hela innehållet i sprutan till motsvarande Docefrez flaska .

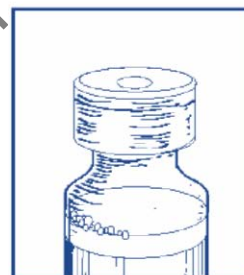


4.1.4 Tag ut spruta med nål och skaka ordentligt för fullständig upplösning av pulvret.



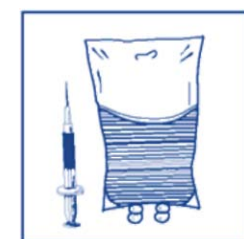
4.1.5 Låt flaskan med den rekonstituerade lösning stå i 5 minuter vid rumstemperatur (under 25 °C) och kontrollera att lösningen är homogen och klar.

Den rekonstituerade lösningen innehåller cirka 24 mg/ml docetaxel och bör användas omedelbart efter preparationen. Förblandningslösningens kemiska och fysiska stabilitet har dock demonstrerats i 8 timmar antingen mellan 2 °C och 8 °C eller vid rumstemperatur (under 25 °C).



4.2 Beredning av infusionsvätska

4.2.1 Mer än en flaska av den rekonstituerade lösning kan krävas för att uppnå den nödvändiga dosen till patienten. Baserat på den nödvändiga dosen till patienten uttryckt i mg, ta ut motsvarande volym från det aktuella antalet rekonstituerade lösningarna med graderade sprutor utrustade med nålar. En dos på 140 mg docetaxel, till exempel, skulle kräva en förpackning om 80 mg och tre om 20 mg. Den rekonstituerade lösningen innehåller cirka 24 mg/ml docetaxel motsvarande en utvinnbar volym på cirka 20 mg/0,84 ml och 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Tillsätt den mängd Docefrez infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml som behövs i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) för infusion. Om en större dos än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg docetaxel/ml inte överskrids.

- 4.2.3 Blanda infusionsvätskan genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.



- 4.2.4 Docefrez infusionslösning skall användas inom 4 timmar och administreras aseptiskt, intravenöst som en en-timmes infusion, i rumstemperatur (under 25°C) och under normala ljusförhållanden.

- 4.2.5 Liksom alla andra parenterala produkter bör Docefrez infusionskoncentrat och infusionsvätska inspekteras visuellt före användning. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.



5. AVFALL

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN
Docefrez 80 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning
Docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Docefrez är och vad det används för
2. Innan du använder Docefrez
3. Hur du använder Docefrez
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Docefrez ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DOCEFREZ ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Docefrez innehåller den aktiva substansen docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anti-cancerläkemedel som kallas taxoider.

Docefrez används antingen för sig själv eller i kombination med andra läkemedel för behandling av följande typer av cancer:

- långt framskriden bröstcancer antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- bröstcancer i tidigt skede med lymfknotor med doxorubicin och cyklofosamid.
- icke-småcellig lungcancer antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- prostatacancer med prednison eller prednisolon.
- magsäckscancer med cisplatin och 5-fluorouracil.
- huvud-halscancer med cisplatin och 5-fluorouracil.

2. INNAN DU ANVÄNDER DOCEFREZ

Använd inte Docefrez

- om du är allergisk (överkänslig) mot docetaxel eller något av övriga innehållsämnen i Docefrez
 - om antalet vita blodkroppar är för lågt.
 - om du har en allvarlig leversjukdom.

Var särskilt försiktig med Docefrez

Tala om för din läkare om du har:

- hjärtbesvär
- leverbesvär
- njurbesvär

Innan varje dos Docefrez, ska du göra ett blodprov för att kontrollera att blodkroppar och leverfunktion fungerar som de ska.

Du kommer att uppmanas att ta förmedicinering, bestående av en oral kortikosteroid som t.ex. dexametason, en dag innan Docefrez och fortsätta i en eller två dagar därefter för att minimera vissa oönskade effekter som kan uppstå efter infusion av Docefrez, i synnerhet allergiska reaktioner och vätskeretention (svullnad i händer, ben eller viktökning).

Under behandlingen kan du få läkemedel för att behålla antalet blodkroppar.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare eller sköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala särskilt om för din läkare om du använder läkemedel som innehåller något av följande ämnen:

- ritonavir och andra proteasinhämmare, som används för behandling av HIV-infektion/AIDS
- ketoconazol och itraconazol, som används för behandling av svampinfektioner
- ciclosporin, som används för att blockera immunsystemet (t.ex. efter transplantationer)
- erytromycin, antibiotika som används vid bakteriella infektioner

Graviditet

Rådgör med din läkare innan du använder någon medicin.

Docefrez får INTE ges under graviditet om det inte uttryckligen ordinerats av din läkare.

Försök inte att bli gravid under behandling med denna medicin. Du måste använda tillförlitligt preventivmedel under Docefrez-behandlingen eftersom Docefrez kan skada fostret. Om du skulle bli gravid under Docefrez-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Om du är man och behandlas med Docefrez avrådes att avla barn upp till 6 månader efter behandlingen samt att rådgöra om konservering av sperma innan behandlingen eftersom docetaxel kan försämra mannens fertilitet.

Amning

Du får INTE amma under behandling med Docefrez.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns inga studier om effekterna av Docefrez vad gäller förmågan att köra och använda maskiner. Men med tanke på att den kan orsaka yrsel, trötthet och svimning, bör du inte köra eller använda maskiner om du upplever någon av dessa biverkningar.

Viktig information om några innehållsämnen i Docefrez

Vätskan innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

3. HUR DU ANVÄNDER DOCEFREZ

Din läkare beräknar din dos med hänsyn till din kroppsytta i m² (beroende på vikt och längd) och på ditt allmänna tillstånd.

Du får Docefrez av sjukvårdspersonal på sjukhuset. Det administreras via dropp i venen (intravenös infusion) i cirka en timme. Du får normalt din Docefrez-infusion var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dosen och/eller administreringsfrekvensen beroende på resultatet av dina blodtester, ditt allmänna tillstånd och förekomst av vissa biverkningar. Tala om för din läkare eller

sköterska om du har feber, diarré, munsår, domnads känslor eller stickningar.

Din läkare kan ordinera andra läkemedel innan eller under behandling med Docefrez:

- för att minimera allergiska reaktioner och vätskeretention (förbehandling med en oral kortikoid som t.ex. dexametason).
- för att stimulera benmärgen att producera mer blodkroppar (t.ex. filgrastim).

Om du har andra frågor om hur du använder den här läkemedel ska du fråga din läkare eller sköterska.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Precis som med alla mediciner kan Docefrez orsaka biverkningar, men alla får dem inte.

Biverkningar kan uppstå med vissa frekvenser som definieras på följande sätt:

- mycket vanliga: påverkar mer än 1 användare av 10
- vanliga: påverkar 1 till 10 användare av 100
- mindre vanliga: påverkar 1 till 10 användare av 1 000
- sällsynta: påverkar 1 till 10 användare av 10 000
- mycket sällsynta: påverkar färre än 1 användare av 10 000
- ingen känd: frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data

De mest frekventa biverkningarna av Docefrez, när det intas för sig, är ett minskat antal röda blodkroppar eller vita blodkroppar, alopeci, illamående, kräkningar, munsår, diarré och trötthet (alla mycket vanliga).

Tala omedelbart om för din läkare eller sköterska under eller kort efter infusionen, om du upptäcker något av följande symptom på allergiska reaktioner (mycket vanliga):

- rodnande, hudreaktioner, klåda
- trängningar i bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggsmärta
- lågt blodtryck.

Andra mycket vanliga biverkningar:

- feber*: informera din läkare eller sköterska omedelbart
- infektioner, inklusive lunginflammation och blodförgiftning
- minskat antal röda blodkroppar (blodbrist, med symptom som t.ex. blekhet, svaghet)
- minskat antal vita blodkroppar (kan göra dig mer mottaglig för infektioner)
- minskat antal trombocyter (ökad risk för oväntade blödningar)
- allergiska reaktioner (se ovan)
- huvudvärk*, sömnlöshet*
- känsla av domnad eller stickningar, smakstörningar (p.g.a. nervskada)
- smärta i leder och muskler
- ögoninflammation eller ökad tårfunktion
- svullnad som orsakas av vätskor från lymfknutor som sprids till ovanliga platser
- svullnad av händer, fötter och ben
- andfåddhet, hosta*
- droppande eller rinnig näsa; inflammation i hals och näsa*
- näsblod
- munsår
- illamående, kräkningar, matsmältningsbesvär*, magvärk*

- diarré, förstoppning*
- håravfall
- rodnad och svullnad i handflator eller fotsulor som kan orsaka fjällning (kan även uppstå på armar, ansikte eller kropp)*
- förändringar i nagelfärg*, som kan lossna
- muskelvärk och smärtor; ryggsmärtor eller bensmärta*
- förändrad eller utebliven mens*
- trötthet, influensaliknande symptom*
- bristande aptit (anorexi), viktökning eller förlust*

Vanliga biverkningar:

- svampinfektion i munnen (oral candidiasis)
- uttorkning
- yrsel, hörselskador
- sänkt blodtryck (hypotoni), hjärtfel, oregelbunden hjärtrytm (arytmi)
- muntorrhet, svårighet eller smärta vid sväljning, inflammation i matstrupen (refluxesofagit)
- blödning
- ökat antal leverenzymmer (vid blodprov)

Mindre vanliga biverkningar:

- svimning
- på injektionsstället, hudreaktioner, inflammation i ven eller svullnad
- inflammation i grovtarm, tunntarm, intestinal perforering
- levrat blod.

När Docefrez intas i kombination med andra cancerbehandlande mediciner, kan frekvensen eller allvarhetsgraden hos vissa biverkningar öka. Biverkningar märkta med “*” har rapporterats när Docefrez ordinerades samtidigt.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller sköterska.

5. HUR DOCEFREZ SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får inte frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den rekonstruerade lösningen ska användas omedelbart efter preparering.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning av rekonstruerad lösning har demonstrerats i 8 timmar vid lagring antingen mellan 2°C och 8°C eller under 25°C och för den slutliga lösningen för infusion i 4 timmar i rumstemperatur.

Infusionen ska användas inom 4 timmar under 25 °C.

Mediciner ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör

med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är docetaxel. Varje flaska innehåller 80 mg docetaxel (vattenfri). Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel. Vätskan innehåller 35,4 % w/w etanol och polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Docefrez 80 mg pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Flaska med pulver: Docefrez är ett vitt frystorkat pulver, som levereras i en färglös glasflaska med en grå, latexfri gummikorg och en röd aluminiumplombering.

Flaska med vätska: 4 ml genomskinlig, färglös lösning som levereras i en glasflaska med en grå, latexfri gummikorg och en brun aluminiumplombering.

Varje förpackning innehåller: 1 flaska med pulver och 1 flaska med vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna
tel. +31 (0)23 568 5501

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningstillståndet.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ceská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

BEREDNINGSANVISNING FÖR DOCEFREZ 80 mg KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA OCH SPÄDNINGSVÄTSKA FÖR DOCEFREZ

Läs igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av Docefrez infusionskoncentrat och Docefrez infusionsvätska.

1. FORMULERING

Docefrez 80 mg pulver är ett vitt till gulvitt frystorkat pulver som innehåller 80 mg (plus 18% överfyllnad: 94,4 mg) docetaxel (frystorkad). Vätskan för Docefrez är en 35,4% w/w etanollösning (vattenfri) i polysorbat 80. Efter rekonstituering innehåller 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

2. FÖRPACKNING

Varje förpackning av Docefrez 80 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska innehåller en engångsdosflaska med docetaxel (vattenfri) (80 mg med motsvarande fyllnad på 94,4 mg) som frystorkat pulver och en motsvarande engångsdosflaska med 4 ml vätska som består av 35,4 % (w/w) etanol (vattenfri) i polysorbat 80.

Överfyllnad garanterar att det, efter spädning med hela den utvinnbara volymen medföljande lösningsflaska för Docefrez, finns en minimal utvinnbar rekonstruerad lösning på 3,36 ml innehållande 80 mg docetaxel (vattenfri)

Docefrez-flaskorna ska förvaras i kylskåp. Får inte frysas. Docefrez får inte användas efter det utgångsdatum som visas på kartong och flaskor.

2.1 Docefrez 80 mg pulverflaskor

Docefrez 80 mg pulver för lösningskoncentrat för infusion

- Flaskan med Docefrez 80 mg innehåller ett vitt till gulvitt frystorkat pulver i en 15 ml rörformig, genomskinlig glasflaska med en 20 mm grå gummikork och en röd "flip-off"-kapsyl.
- Varje flaska med Docefrez 80 mg innehåller 80 mg docetaxel (vattenfri) (plus 18% överfyllnad: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 80 mg lösningsflaskor

Vätskan för Docefrez är 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Vätska för Docefrez 80 mg, pulver för infusionslösning

- Lösningsflaskan för Docefrez 80 mg är en 5 ml genomskinlig rörformig glasflaska med en 20 mm grå gummikork försedd med en 20 mm brun "flip-off"-kapsyl.
- Varje lösningsflaska med Docefrez 80 mg innehåller 4 ml 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80

- Överfyllnad har inkluderats för att garantera att, efter utspädning med hela volymen av medföljande lösningsflaska, minsta utvinnbara volym av rekonstruerat koncentrat innehållande 20 mg respektive 80 mg docetaxel, kan utvinnas från flaskan.

3. REKOMMENDATIONER FÖR SÄKER HANTERING

Docefrez är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när Docefrez-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om Docefrez infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om Docefrez infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

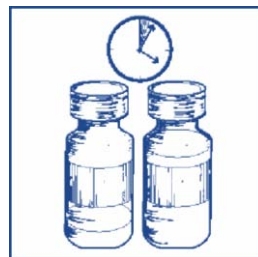
4. FÖRBEREDELSE FÖR INTRAVENÖS ADMINISTRERING

Använd inte utrustning eller enheter i PVC. Docefrez är inkompatibel med PVC-utrustning eller enheter.

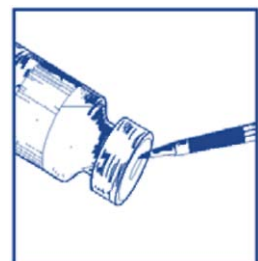
Docefrez pulver och vätska för koncentrat för infusionsvätska är endast avsett för engångsbruk

4.1 Beredning av Docefrez infusionskoncentrat

- 4.1.1** Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal Docefrez-förpackningar som behövs ur kylskåpet och låt stå i rumstemperatur (under 25°C) i 5 minuter.



- 4.1.2** Drag, med hjälp av en spruta, aseptiskt upp hela innehållet i en flaskas vätska för Docefrez genom att delvis tippa upp och ned på flaskan.



- 4.1.3** Överför hela innehållet i sprutan till motsvarande Docefrezflaska .

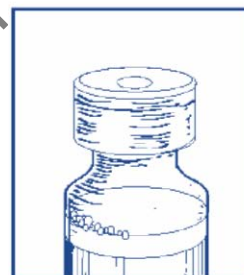


- 4.1.4** Tag ut spruta med nål och skaka ordentligt för fullständig upplösning av pulvret.



- 4.1.5** Låt flaskan med den rekonstituerade lösning stå i 5 minuter vid rumstemperatur (under 25 °C) och kontrollera att lösningen är homogen och klar.

Den rekonstituerade lösningen innehåller cirka 24 mg/ml docetaxel och bör användas omedelbart efter preparationen. Förblandningslösningens kemiska och fysiska stabilitet har dock demonstrerats i 8 timmar antingen mellan 2 °C och 8 °C eller vid rumstemperatur (under 25 °C).

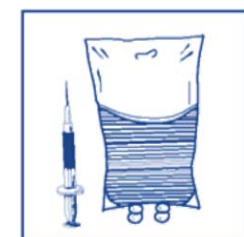


4.2 Beredning av infusionsvätska

- 4.2.1** Mer än en flaska av den rekonstituerade lösning kan krävas för att uppnå den nödvändiga dosen till patienten. Baserat på den nödvändiga dosen till patienten uttryckt i mg, ta ut motsvarande volym från det aktuella antalet rekonstituerade lösningarna med graderade sprutor utrustade med nålar. En dos på 140 mg docetaxel, till exempel, skulle kräva en förpackning om 80 mg och tre om 20 mg. Den rekonstituerade lösningen innehåller cirka 24 mg/ml docetaxel motsvarande en utvinnbar volym på cirka 20 mg/0,84 ml och 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Tillsätt den mängd Docefrez infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml som behövs i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) för infusion. Om en större dos än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg docetaxel/ml inte överskrids.

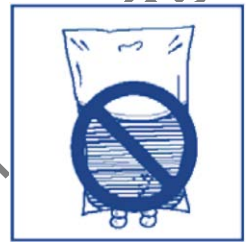


- 4.2.3 Blanda infusionsvätskan genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.



- 4.2.4 Docefrez infusionslösning skall användas inom 4 timmar och administreras aseptiskt, intravenöst som en en-timmes infusion, i rumstemperatur (under 25°C) och under normala ljusförhållanden.

- 4.2.5 Liksom alla andra parenterala produkter bör Docefrez infusionskoncentrat och infusionsvätska inspekteras visuellt före användning. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.



5. AVFALL

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för lösning